

Caso clínico: Experiencia de ceftolozano/tazobactam en paciente con neumonia nosocomial y hemofiltracion

M Margalida Santandreu
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Son Espases

Junio 2016



Introducción

- Resistencias en aumento

Table 1 “ESKAPE” Pathogens ⁴
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacter species</i>
Mechanisms of resistance⁵
Production of catalytic enzymes (ESBL/carbapenamases)
Decrease in the influx porin activity/expression
Increase in efflux pumps
Altered penicillin binding proteins (PBPs)

- Ceftolozano/tazobactam:

- Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)
- Infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc)
- Pielonefritis aguda.
- *Neumonía nosocomial*

Presentación del caso

- varón
- 74 años
- Motivo de ingreso: trasplante renal (23/03/2016)
- Antecedentes personales:
 - Alergia Amoxicilina rash cutáneo (tolera carbapenémicos).
 - Exfumador hace 25 años. No enolismo.
 - Enfermedad renal crónica estadio 5 actualmente, diagnosticado de nefropatía IgA en 1992.
 - Diabetes mellitus (DM) tipo II
 - Hipertensión arterial
 - Accidente cerebrovascular en arteria cerebral media izquierda sin lesión residual en Febrero 07.
 - Neumonía criptogénica
 - Adenoma túbulo-vellosa sin displasia de alto grado (2011).
 - Infecciosas: fiebre de Pontiac y serología positiva IgG frente a *C. burnetti*

- Trasplante

Metilprednisolona + MMF
+basiliximab

- Evolución tórpida desde el trasplante: trombosis aguda de MID, anemización multifactorial, desnutrición proteica y mal control de su DM, HD por diuresis escasa y **complicaciones infecciosas**.

Fecha	Tipo de cultivo	Microorganismo aislado	Sensibilidad (CMI)	Tratamiento
28/04	Orina por sondaje	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente	Colistina (<2) Meropenem (8) Amikacina (<8)	Colistina, amikacina
30/04	Abceso subcutaneo	<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	Imipenem (<1) Gentamicina (<2), tigeciclina (2), colistina (4), meropenem (4), C/T (3), Amikacina (16)	imipenem, ciprofloxacino
04/05	Herida quirúrgica	<i>Enterobacter BLEE</i>	Meropenem (<1), amikacina (16), P/T (<8), imipenem (<1), gentamicina (<2), cotrimoxazol (<2/38)	imipenem, ciprofloxacino
11/05	Sangre	<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a linezolid	Vancomicina, teicoplanina, ácido fusídico, tetraciclina	Daptomicina

- **14/05:** cuadro de disminución del nivel de conciencia junto con desaturación.
- **15/05:** ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con **orientación diagnóstica:**

status no convulsivo de origen multifactorial:

- infeccioso,
- medicamentos (imipenem, ciprofloxacino, tacrolimus),
- sepsis de origen abdominal
- isquémico.

- Día 1 UCI (16/05):

- Se añaden los inmunosupresores pautados por NFR: micofenolato y tacrolimus
- Se ajustan antibióticos:
 - **daptomicina a 300 mgr/24 h y meropenem 1 g/8 h** (antes imipenem y ciprofloxacino)
 - Ambos ajustados a función renal. La daptomicina para el *S. epidermidis*. El meropenem para el *enterobacter* y *klebsiella* del abdomen.

- Clínica respiratoria compatible con neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica e inmunosupresión.

Fecha	Tipo de cultivo	Microorganismo aislado	Sensibilidad (CMI, mg/L)
21/05/2016	Broncoaspirado (BAS)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente	Amikacina (=16), Colistina (<=2), Ceftolozano/tazobactam (=2)
21/05/2016	Broncoaspirado (BAS)	<i>Streptophomonas maltophilia</i>	Minociclina (<=4), Levofloxacino (<=1), Cotrimoxazol (<=2/38)

A. J. Xiao, B. W. Miller, J. A. Huntington, D. P. Nicolau. Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2016.

Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J. Antimicrob. Chemother* 2012.

- Evolución clínica:

Fecha	23/05/2016	27/05/2016	31/05/2016	03/06/2016	07/06/2016
Dosis antibiótico	750 mg/8 h	1.5 g/8 h	1.5 g/8 h	1.5 g/8 h	1.5 g/8 h
Temperatura axilar	38.8° C	36.1° C	36.9° C	36.7° C	36.5 °C
Leucocitos	10,10 10 ³ /uL	11,10 10 ³ /uL	8,62 10 ³ /uL	17,90 10 ³ /uL	13,20 10 ³ /uL
Neutrófilos	8,18 10 ³ /uL	8,27 10 ³ /uL	6,03 10 ³ /uL	15,00 10 ³ /uL	11,00 10 ³ /uL
PCR	Nd	Nd	Nd	Nd	16,19 mg/dl
Hb	9,77 gr/dl	8,25 gr/dl	8,73 gr/dl	9,89 gr/dl	9,10 gr/dl
Cr	0,81 mg/dL	1,41 mg/dL	0,75 mg/dL	1,47 mg/dL	0,74 mg/dL



25/05: Inicio HDFVC

Ceftolozane-Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Patient on Continuous Venovenous Hemofiltration

Wesley D. Oliver,^a Emily L. Heil,^a Jeffrey P. Gonzales,^b Shaillary Mehrotra,^b Kathryn Robinett,^c Paul Saleeb,^c David P. Nicolau^d

University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland, USA^a; University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland, USA^b; University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA^c; Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA^d

Extended-infusion ceftolozane-tazobactam treatment at 1.5 g every 8 h was used to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration. Serum drug concentrations were measured at 1, 4, 5, 6, and 8 h after the start of infusion. Prefilter levels of ceftolozane produced a maximum concentration of drug (C_{max}) of 38.57 $\mu\text{g/ml}$, concentration at the end of the dosing interval (C_{min}) of 31.63 $\mu\text{g/ml}$, time to C_{max} (T_{max}) of 4 h, area under the concentration-time curve from 0 to 8 h (AUC_{0-8}) of 284.38 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, and a half-life ($t_{1/2}$) of 30.7 h. The concentrations were eight times the susceptibility breakpoint for the entire dosing interval.

Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Adult Receiving Continuous Renal Replacement Therapy

We propose that a ceftolozane/tazobactam dosage of 1.5 g every 8 hours is sufficient for patients with pneumonia caused by a gram-negative organism, including *P. aeruginosa*, while receiving CVVHDF with an effluent rate of 20–30 ml/kg/hour. Because of the potential for

Wesley D. Oliver, Emily. Heil, Jeffrey P. Gonzales. Ceftolozane-Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Patients on Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*

Derek N. Bremmer, David P. Nicolau. Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Adult Receiving Conitnuous Renal Replacement Therapy. *Pharmacotherapy* 2016.

- Evolución clínica día 24 en UCI (09/06)

- Problemas activos:
 - Distrés respiratorio.
 - Neumonía nosocomial por microorganismos multirresistentes.
 - Bacteriemia por pseudomonas multirresistentes.
 - Fallo de injerto renal con necesidad de hemofiltración.
- Infecciosas: Cubierto con levofloxacin (día 15), ganciclovir (día 15), foscarnet (día 15) ceftolozano-tazobactam (día 18) de forma dirigida.

Pseudomonas aeruginosa		>100.000 UFC/ml	
	Estado	CMI	Comentario
Colistina	Sensible	<=2	
Ceftolozano/Tazobactam	Sensible	2	
Meropenem	Intermedio	8	
Amikacina	Intermedio	16	
Ticarcilina	Resistente	64	
Piperacilina	Resistente	>64	
Piperacilina/tazob	Resistente	64	
Cefotaxima	Resistente	>32	
Ceftazidima	Resistente	>16	
Cefepima	Resistente	16	
Aztreonam	Resistente	16	
Imipenem	Resistente	>8	
Doripenem	Resistente	>4	

Stop C/T. Inicio Colistina IV 4,5 MUI/24 h con dosis de carga de 9 MUI.

- Tras persistencia de mala evolución, es exitus el día 15/06/2016.

GRACIAS





- Presenta el paciente buena cobertura antibiótica?
- Añadiríais otro antibiótico?
- Dosis de C/T es adecuada? Como podemos saberlo?
- Crééis que sería interesante poder determinar niveles?
- La dosis está basada en un ensayo clínico del cual no se conocen todavía los resultados. Y si da resultado desfavorable?



Cuadro 1 / CLASIFICACION DE LAS PRINCIPALES CEFALOSPORINAS

	Ejemplos	Generalidades del espectro de actividad antimicrobiana
Primera generación	Cefalotina Cefazolina Cefalexina Cefradina Cefadroxilo	Actividad relativamente buena contra organismos gram-positivos Actividad moderada contra gram-negativos, incluyendo muchas cepas de <i>E.coli</i> , <i>P. mirabilis</i> y <i>K. pneumoniae</i>
Segunda generación	Cefamandol Cefaclor Cefuroxima Cefonicid Cefoxitina Cefotetán Cefprozil Loracarbef	Menor actividad contra estafilococos que las de primera generación Actividad impredecible contra neumococo resistente a la penicilina Mayor actividad contra <i>Haemophilus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y otros entero bacterias Cefaclor es la más sensible a las beta-lactamasas Cefoxitina inhibe a muchas enterobacterias productoras de betalactamasas (pero no a las especies de <i>Enterobacter</i> o <i>Citrobacter</i>) y a gran cantidad de bacterias anaerobias, incluyendo a <i>B. fragilis</i> Cefotetán inhibe a muchas bacterias productoras de beta-lactamasas y a la mayoría de las especies de bacteroides
Tercera generación	Cefotaxima Ceftizoxima Ceftriaxona Moxalactam Cefixima Ceftazidima Cefoperazona Cefpodoxima Ceftibuten	Menor actividad contra estafilococos Ceftriaxona y cefotaxima son las cefalosporinas más activas contra las cepas de <i>S. pneumoniae</i> resistentes a penicilina Mayor actividad contra <i>Neisseria</i> Mayor actividad contra enterobacterias, incluyendo <i>Citrobacter sp.</i> , <i>Serratia marcescens</i> y <i>Providencia sp</i> Ceftazidima y cefoperazona también son activas contra <i>P. Aeruginosa</i> Solo ceftizoxima y moxalactam tienen actividad contra <i>B. fragilis</i>
Cuarta generación	Cefepima Cefpiroma	Mayor actividad contra cocos gram-positivos Mayor estabilidad contra beta-lactamasas de la clase I Cefepima también tiene actividad contra <i>P.aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> .

Métodos analíticos

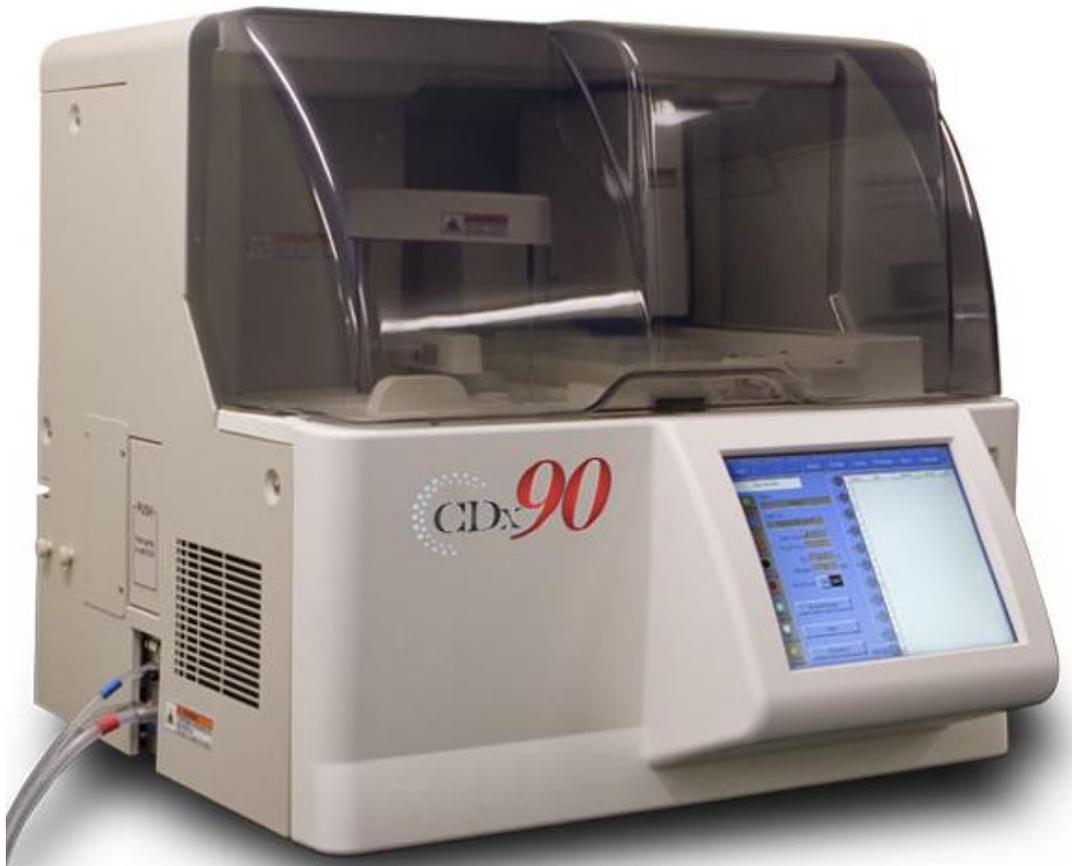
- Inmunoanálisis: CMIA



Tacrolimus
Sirolimus
Ciclosporina
Digoxina
Metotrexato
Vancomicina
Gentamicina
Carbamazepina
Ác valproico

Métodos analíticos

- Inmunoanálisis: CDx90



Micofenolato
Topiramato
Acetaminofen
Tobramicina
Amikacina
Meropenem

MÉTODOS ANALÍTICOS

- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)



Lamotrigina
Daptomicina
Ertapenem
PiperTazo

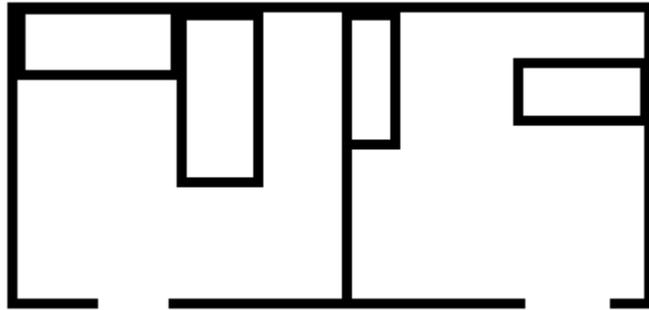
Métodos analíticos

- Cromatografía líquida-espectrómetro de masas (LC-MS)



Everolimus
Sertralina
Levetiracetam
Clobazam
Oxcarbamazepina

Funcionamiento del área: Validación e interpretación de resultados



- Inmunosupresores

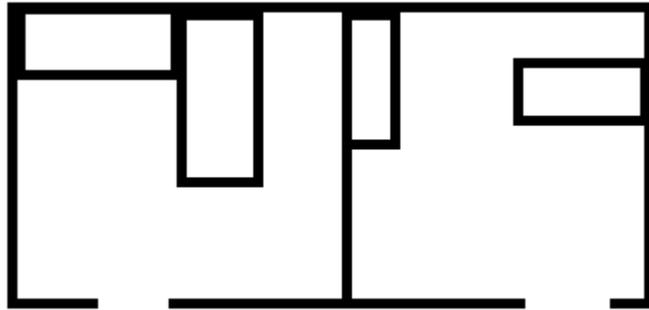
Tacrolimus
Ciclosporina
Sirolimus
Everolimus
Micofenolato

Funcionamiento del área: Validación e interpretación de resultados

- Inmunosupresores

- Fisiopatología del paciente (función hepática y renal)
- Características farmacocinéticas y farmacodinámicas del inmunosupresor
- Tipo de trasplante
- Tiempo postrasplante
- Uso concomitante de otros inmunosupresores (interacciones farmacocinéticas, sinergismo, antagonismo)
- Margen terapéutico
- Interacciones con otros fármacos

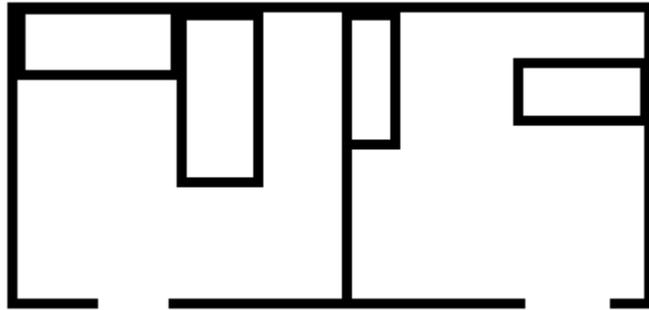
Funcionamiento del área: Validación e Interpretación de resultados



- Antibióticos

Vancomicina
Daptomicina
Carbapenems
Aminoglucósidos
Pipertazo
Voriconazol

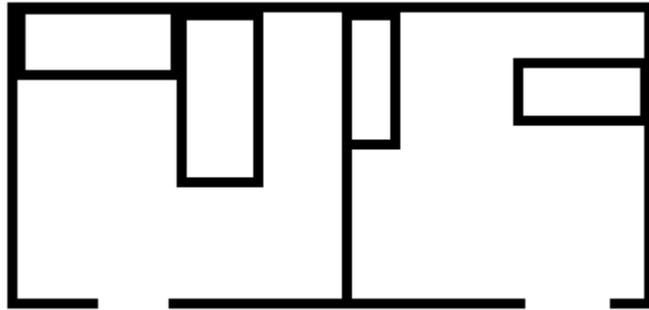
Funcionamiento del área: Validación e Interpretación de resultados



- Antiepilépticos

Clobazam
Carbamazepina
Levetiracetam
Lamotrigina
Fenobarbital
Ácido valproico
Zonisamida
Topiramato
Fenitoina
Etosuximida

Funcionamiento del área: Validación e Interpretación de resultados



- Metotrexato > 500 mg/m²

Extracción de muestras	Inicio rescato con folínico
3 minutos postinfusión	24 h postinfusión
10 horas postinfusión	
24 horas postinfusión	15 mg/m ² c/6 horas hasta niveles <0,2 mmol/l
42 horas postinfusión	

Funcionamiento del área: Validación e Interpretación de resultados

- Metotrexato > 500 mg/m²

6 horas de finalización infusión de MTX

[MTX] _{42h}	Dosis de I.V
<1μM	15mg/m ² /6h IV
1-2μM	30mg/m ² /6h IV
2-3μM	45mg/m ² /6h IV
3-4μM	60mg/m ² /6h IV
4-5μM	75mg/m ² /6h IV
5-10μM	100mg/m ² /6h IV
10-20μM	200mg/m ² /6h IV
20-50μM	500mg/m ² /6h IV
>50μM	500mg/m ² /3h IV

Inmunosupresores

○ Everolimus

file:///E:/sesion%20bibliografica%20abril/Therapeutic_Drug_Monitoring_of_Everolimus__A.1.pdf

TDM015-036 143..169 1 / 27

REVIEW ARTICLE

Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report

Maria Shipkova, MD,* Dennis A. Hesselink, MD, PhD,† David W. Holt, DSc(Med),‡
Eliane M. Billaud, PharmD, PhD,§ Teun van Gelder, MD, PhD,¶|| Pawel K. Kucicki, PhD,**
Mercè Brunet, PhD,†† Klemens Budde, MD,‡‡ Markus J. Barten, MD,§§ Paolo De Simone, MD, PhD,¶¶
Eberhard Wieland, MD,* Olga Millán López, PhD,||| Satoshi Masuda, PhD,***†††
Christoph Seger, PhD,‡‡‡ Nicolas Picard, PharmD, PhD,§§§ Michael Oellerich, MD,¶¶¶
Loralie J. Langman, PhD,|||| Pierre Wallemacq, PhD,***** Raymond G. Morris, PhD,††††
Carol Thompson, BSMT, MBA,‡‡‡‡ and Pierre Marquet, MD, PhD§§§§

Abstract: In 2014, the Immunosuppressive Drugs Scientific Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology called a meeting of international experts to provide recommendations to guide therapeutic drug monitoring (TDM) of everolimus (EVR) and its optimal use in clinical practice. EVR is a potent inhibitor of the mammalian target of rapamycin, approved for the prevention of organ transplant rejection and for the treatment of various types of cancer and tuberous sclerosis complex. EVR fulfills the prerequisites for TDM, having a narrow therapeutic range, high interindividual pharmacokinetic variability, and established drug exposure–response relation-

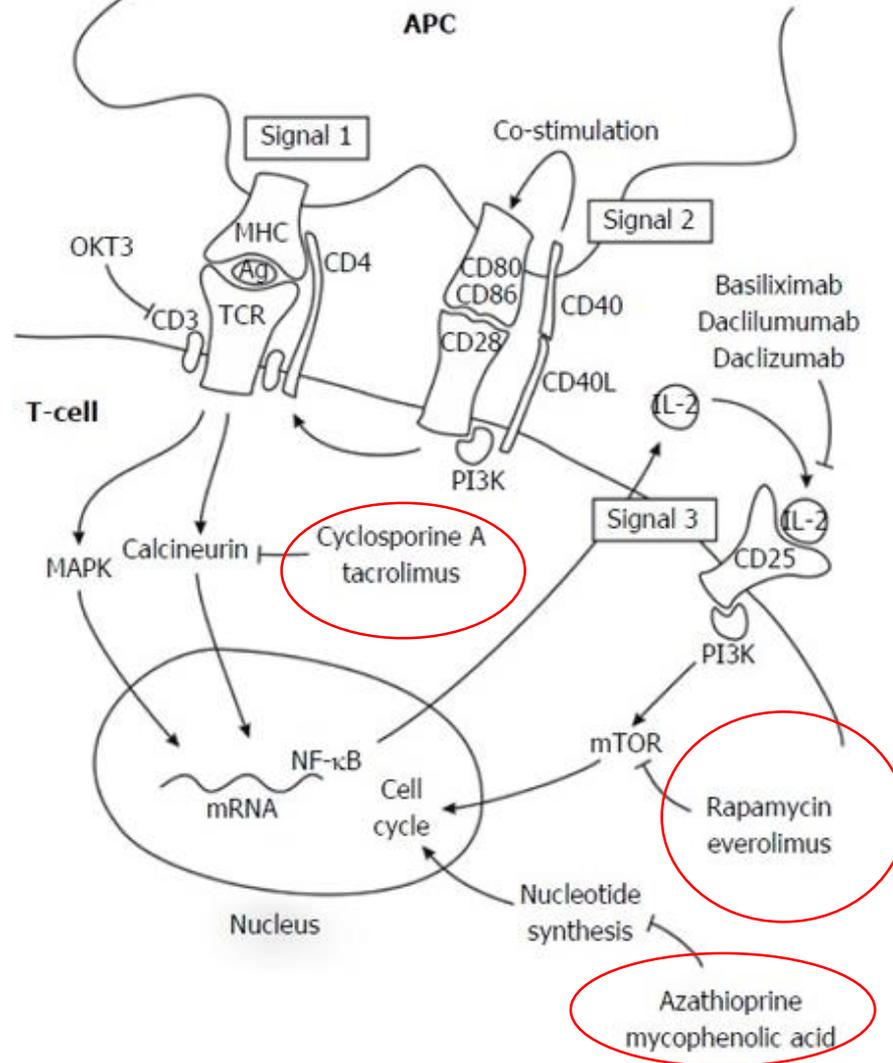
Received for publication July 21, 2015; accepted October 29, 2015.
From the *Klinikum Stuttgart, Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Stuttgart, Germany; †Department of Internal Medicine, Division of Nephrology and Renal Transplantation, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands; ‡Analytical Services International, London, United Kingdom; §Pharmacology, APHP, Hôpital Européen G Pompidou, Paris Descartes University, Paris, France; Departments of ¶Internal Medicine and ||Hospital Pharmacy, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands; **Clinical Pharmacology Unit, Institute of Cardiology, Warsaw, Poland; ††Pharmacology and Toxicology Laboratory, Biomedical Diagnostic Center, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain; ‡‡Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; §§Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany; ¶¶Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit, University of Pisa Medical Hospital, Pisa, Italy; |||Pharmacology and Toxicology Laboratory (CDB), CIBERehd, IDIBAPS, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain; ***Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital, Kyushu University, Fukuoka, Japan; †††Department of Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ††††Risch Laboratories Group, Schaam, Principality of Liechtenstein; §§§UMR 850 INSERM, University of Limoges, CHU Limoges, Limoges, France; *****Department of Clinical Pharmacology, University Medical Center Göttingen, Georg-August University, Göttingen, Germany; ||||Toxicology and Drug Monitoring Laboratory, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, MN; *****Clinical Chemistry Department, Cliniques Universitaires St Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ††††Discipline of Pharmacology, University of Adelaide, Adelaide, South Australia; and †††††Thermo Fisher Scientific, Fremont, CA.
This consensus document arose from a meeting, which was supported by an educational grant awarded to the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology by Novartis Pharma AG and by Klinikum-Stuttgart.
M. Shipkova: the author's institution received research funding from Novartis Pharma, Roche Diagnostics, and Siemens Healthcare as well as travel and meeting expenses from Thermo Fisher. D.A. Hesselink has received grant support from Bristol-Myers Squibb, lecture and consulting fees from Astellas Pharma, lecture fee from Chiesi Pharmaceuticals. D. W. Holt: Services for measurement of defined values of immunosuppressives, consultancy on assays and speaking at international meetings on

20:02 25/04/2016

Inmunosupresión en trasplante renal: pauta básica o estándar

- Anticuerpos de inducción
- Esteroides a dosis básica y descenso rápido
- Anticalcineurínicos (**ciclosporina/tacrolimus**)
- Tercer fármaco potente, seguro y no nefrotóxico que permita utilizar dosis menores y decrecientes de los anteriores:
 - **MMF** o micofenólico con cubierta entérica
 - Inhibidor de Mtor (**sirolimus o everolimus**)

Lugares de acción de los inmunosupresores



LOS ANTICALCINEURÍNICOS

- Son **nefrotóxicos**
- Han aumentado el **riesgo cardiovascular**
(hipercolesterolemia e HTA- ciclosporina-, diabetes-tacrolimus)
- Se asocian a **infecciones** (BK).
- Han aumentado el desarrollo de **neoplasias malignas**.

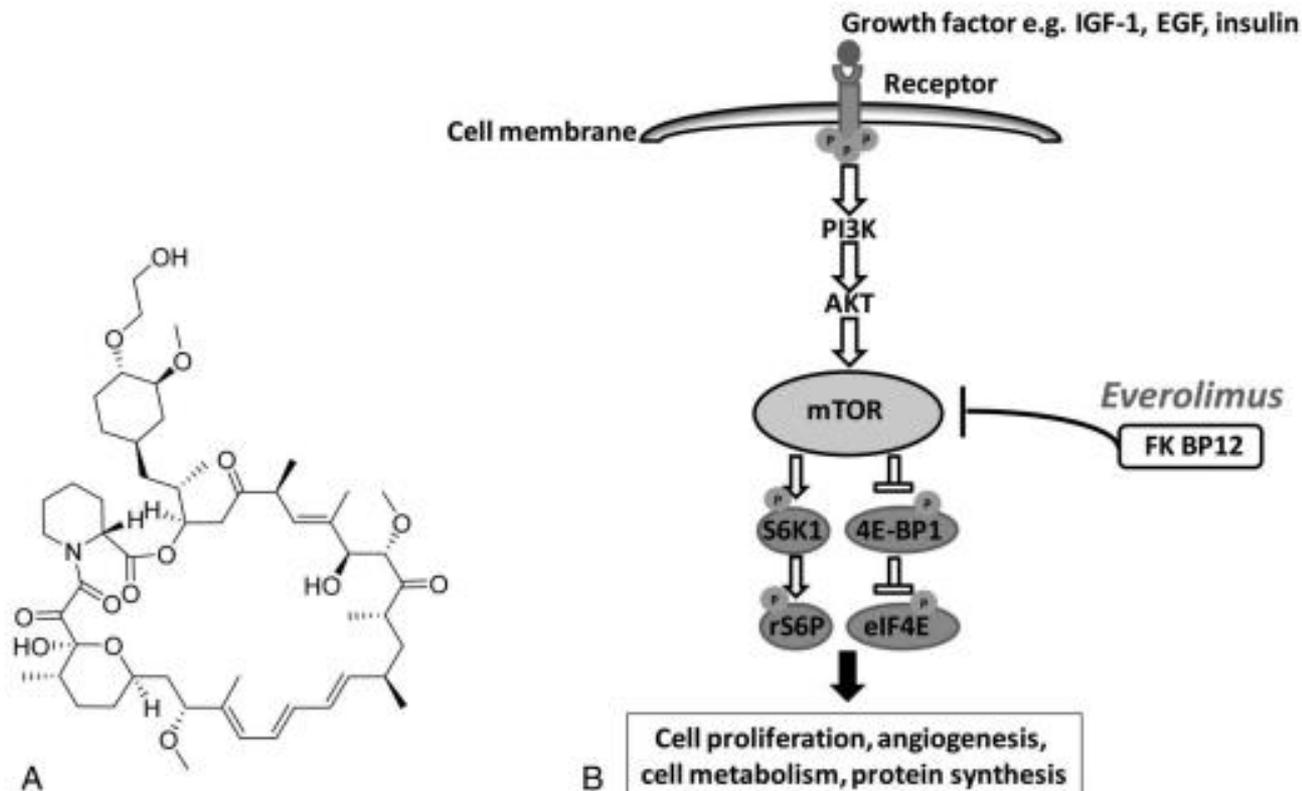
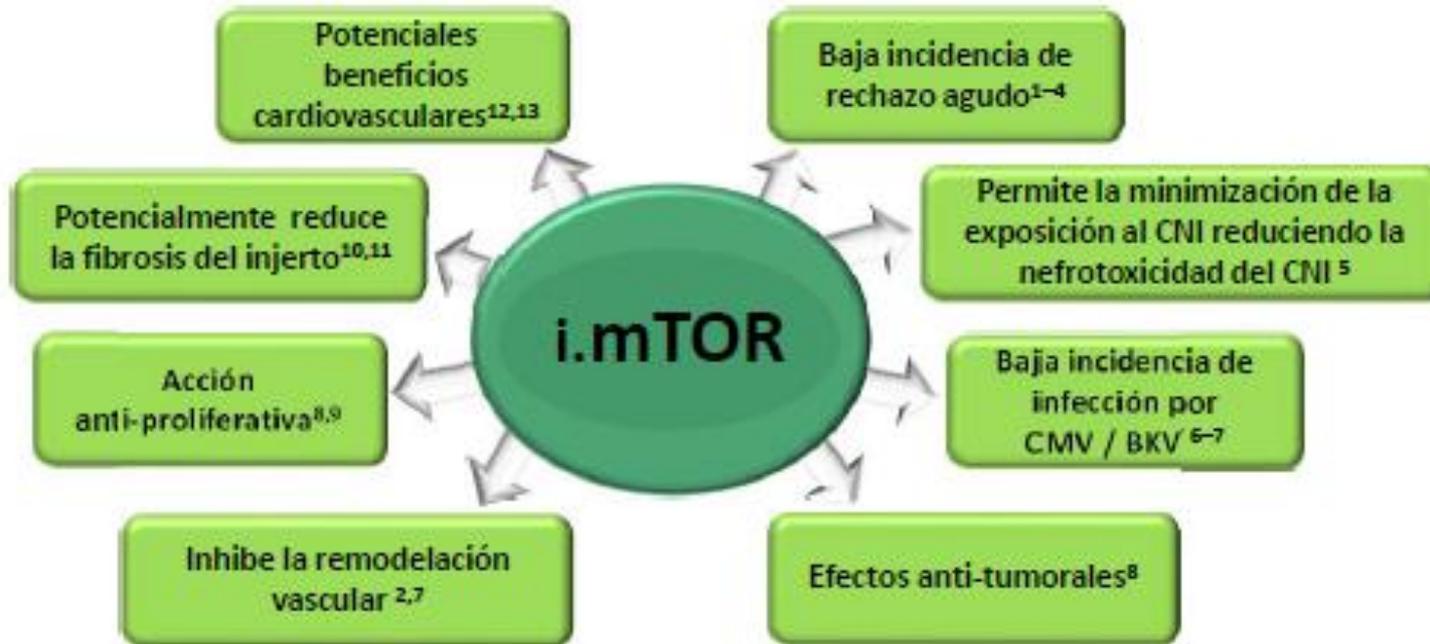


FIGURE 1. Everolimus. A, Molecular structure. B, Mechanism of action. EVR binds to FK-BP12 to block mTOR, resulting in inhibition of proliferation of B cells and T cells, angiogenesis, and cell metabolism. IGF-1, insulin-like growth factor 1; EGF, epidermal growth factor; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; AKT, protein kinase B; FKBP 12, FK 506-binding protein of 12 KD; S6K1, ribosomal protein S6 kinase beta-1; rS6P, ribosomal S6 protein; 4E-BP1, eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1; eIF4E, eukaryotic translation initiation factor 4E.

INHIBIDORES MTOR



INHIBIDORES MTOR

- Su uso no se ha generalizado.....

En el paciente de novo:

- Por las potenciales complicaciones de cicatrización de la herida
- Por la percepción de inferior eficacia para prevenir rechazo agudo
- Por mayor dificultad de manejo respecto al tratamiento estándar con TAC-MPA

En el paciente en mantenimiento:

- Por la mayor dificultad de uso respecto al tratamiento estándar con TAC-MPA
- La conversión consume tiempo y recursos
- Las implicaciones de disfunción del injerto renal a largo plazo no se ponderan tanto como el riesgo de rechazo y de complicaciones al convertir un paciente “estable”
- Nuevas evidencias de daño renal por disfunción inmunológica

Estrategias inmunosupresoras de protección renal

Minimización ICN
(*de novo* o precoz)

ICN bajo + MPA

Minimización ICN
(*de novo* o precoz)

i.mTOR + ICN bajo

Eliminación ICN
precoz

i.mTOR + MPA

EFICACIA EN TRASPLANTE RENAL

- En combinación con dosis estándar de CsA:
EVE tan efectivo como MMF en prevenir rechazo, pero hay empeoramiento de la función renal
- Con dosis bajas de CsA: evita rechazo y buena función renal
- $C_{min} > 3$ ng/mL
- Rango terapéutico: 3-8 ng/mL
- Rango tolerado: 3-12 ng/mL

monitorización del everolimus

- Margen terapéutico estrecho
- Gran variabilidad farmacocinética
- Relación dosis-respuesta establecida
- Interacciones medicamentosas
- Mala adherencia



Seguridad

- Uno de los principales motivos para la monitorización
- Trastornos GI, hiperlipidemia, neumonitis intersticial, edema
- Toxicidad hematológica moderada: monitorizar especialmente al combinar con ganciclovir, MMF...
- Debate: contribución a la nefrotoxicidad al combinar imTOR e icalcineurina.
 - EVE+MMF : Menor nefrotoxicidad que TACR + MMF pero mayor incidencia de rechazo agudo

características farmacocinéticas

- Más hidrofílico que sirolimus, mayor F y menor aclaramiento por el Cit. P450 3^a5.
- Se introduce en los eritrocitos → Determinar en sangre total
- Farmacocinética lineal
- Rápida absorción
- Metabolismo hepático CYP3A4 >> CYP3A5 y CYP2C8
 - Glicoproteína-p
- C_{ss} 4-7 días.
- Menor variabilidad interindividual que los icalcineurina

Interacciones

- Inductores e inhibidores de las enzimas implicadas
- Cuantitativamente, mayores cambios respecto a tacrolimus pero mejor manejo por la menor potencia inmunosupresora y mejor perfil de toxicidad
- Con otros inmunosupresores:
 - GC: inhibidor del CYP3A4 a dosis altas
inductores moderados a dosis bajas de mantenimiento
 - No efecto el tacrolimus
 - CsA inhibe el metabolismo del everolimus aproximadamente 50%

Table 1. Clinically Relevant Cytochrome P450 Inducers and Inhibitors that Interfere with Everolimus and Recommendations for Dose Modifications^{11,33}

Drug	Dose Modification
Strong CYP3A4 inducers	
Carbamazepine	Avoid concomitant strong CYP3A4 inducers
Efavirenz	If pts. require coadministration, consider increasing the everolimus dose from 10 to 20 mg daily,
Etravirine	using 5-mg increments; no clinical data are available on this dose adjustment in pts. receiving
Nevirapine	strong CYP3A4 inducers
Oxcarbazepine	If the strong inducer is discontinued, everolimus dose should be returned to the dose used before
Pentobarbital	initiation of the strong CYP3A4 inducer
Phenobarbital	
Phenytoin	
Rifampin	
Rifabutin	
Rifapentine	
Other CYP3A4 inducers	
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Avoid during treatment with everolimus
Strong CYP3A4 inhibitors	
Amprenavir	Avoid strong CYP3A4 inhibitors
Atazanavir	
Clarithromycin	
Delavirdine	
Darunavir	
Fosamprenavir	
Indinavir	
Itraconazole	
Ketoconazole	
Lopinavir	
Nefazodone	
Nelfinavir	
Posaconazole	
Ritonavir	
Saquinavir	
Telithromycin	
Voriconazole	
Moderate CYP3A4 and/or P-gp inhibitors	
Aprepitant	Use caution when coadministered with a moderate CYP3A4 inhibitor or when administration of
Cyclosporine	P-gp inhibitors cannot be avoided; if pts. require coadministration, reduce everolimus dose
Diltiazem	to 2.5 mg daily
Erythromycin	Everolimus dose increase from 2.5 to 5 mg may be considered based on pt. tolerance; if the
Fluconazole	moderate inhibitor is discontinued, a washout period of ~2-3 days should be allowed before
Verapamil	everolimus dose is increased; treatment then should return to dose used before initiation of the
Other CYP3A4 and/or P-gp inhibitors	
Grapefruit and grapefruit juice	Avoid during treatment with everolimus

P-gp = P-glycoprotein.

Determinación de las concentraciones de everolimus

- Recomendaciones estabilidad de la mezcla:
 - Sangre total, EDTA: 1 semana a 30°C, 3 días > 37°C
 - Para largo : -20 °C
- Método de referencia: LC-MS/MS
 - Límite de detección: 1 ng/mL
 - Coeficiente de variación <10%
- Recomendaciones de preparado:
 - Ayudar a la lisis celular adicionando agua destilada, congelando.
 - Tto con ZnSO₄
 - Cromatografía bidimensional

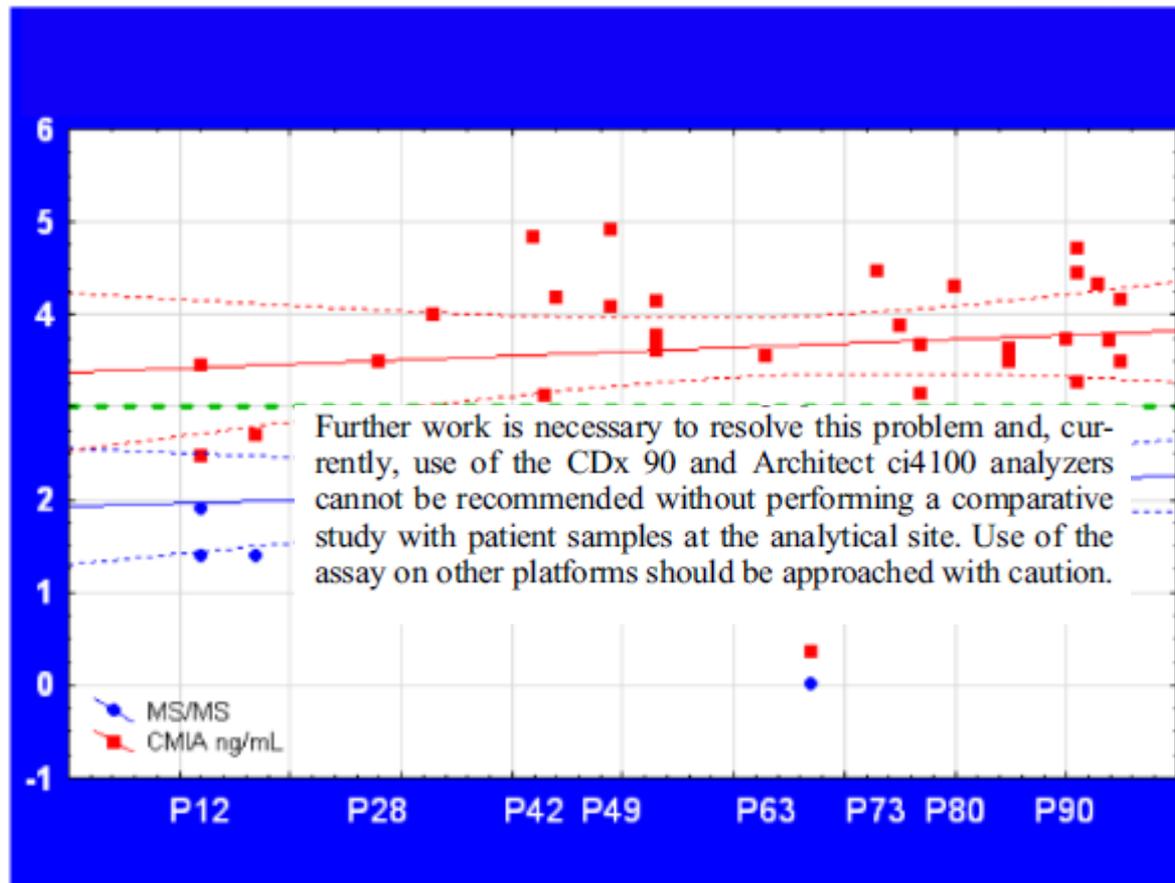


Figure 1. Comparative plot shown the two methods CMA and UPLC/MS/MS results for concentrations < 5 ng/mL estimated by CMA. 16.36% of patients with values above 3 ng/mL by CMA showed levels ≤ 3 by UPLC/MS/MS.

RECOMENDACIONES PARA LA MONITORIZACIÓN

- La farmacocinética es lineal y C_0 buena correlación con AUC
- La extracción 1 hora antes de la siguiente dosis, que se debe tomar cada día a la misma hora y preferiblemente sin alimentos
- Medir en sangre total
- C_{ss} 4-6 días tras la primera dosis o cambio de dosis o al iniciar/suspender un inhibidor CYP3A4 o ABCB1
- Debido a su larga semivida, la monitorización de everolimus no suele ser urgente
- Personalizar las concentraciones

CONCLUSIONES

- La terapia inmunosupresora en el paciente trasplantado es **preventiva, crónica, combinada, individualizada y dinámica**.
- La monitorización terapéutica:
 - Mejora la eficacia del régimen inmunosupresor
 - A corto plazo: rechazo agudo
 - A largo plazo: rechazo crónico y supervivencia del injerto
 - Minimiza efectos adversos a corto y largo plazo
- La alta **variabilidad farmacocinética** y el riesgo de **interacciones medicamentosas** son motivos que sustentan la monitorización de inmunosupresores en el trasplante de órganos sólidos.
- La prevalencia del **incumplimiento terapéutico** es elevada, con consecuencias clínicas graves. La monitorización terapéutica es un procedimiento de apoyo para su detección.

Antibióticos

- Daptomicina

J Infect Chemother (2013) 19:732–739
DOI 10.1007/s10156-013-0559-z

ORIGINAL ARTICLE

Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary?

Marco Falcone · Alessandro Russo · Maria Iris Cassetta ·
Angela Lappa · Luigi Tritapepe · Gabriella d’Ettorre ·
Stefania Fallani · Andrea Novelli · Mario Venditti

Received: 11 October 2012 / Accepted: 10 January 2013 / Published online: 30 January 2013
© Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2013